

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN II  
DIREKTOR PROF. DR. LARS MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**BEI PATIENTEN MIT ELEKTIVER KORONARARTERIEN-BYPASS-OPERATION  
SIND SCHLAFBEZOGENE ATMUNGSSTÖRUNGEN MIT KARDIALEN  
REPOLARISATIONSSTÖRUNGEN ASSOZIIERT**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christina Schmidleitner

2019



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN II  
DIREKTOR PROF. DR. LARS MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**BEI PATIENTEN MIT ELEKTIVER KORONARARTERIEN-BYPASS-OPERATION  
SIND SCHLAFBEZOGENE ATMUNGSSTÖRUNGEN MIT KARDIALEN  
REPOLARISATIONSSTÖRUNGEN ASSOZIIERT**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christina Schmidleitner

2019

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Arzt
2. Berichterstatter:	PD Dr. Veronika Vielsmeier
Tag der mündlichen Prüfung:	23.10.2019

## **Inhaltsverzeichnis**

### Zusammenfassung der wissenschaftlichen Originalarbeit

1. Einleitung .....	4
2. Methoden .....	5
2.1. Studienpopulation .....	5
2.2. Studiendesign .....	5
2.3. Erfassung von schlafbezogenen Atmungsstörungen .....	6
2.4. Erfassung der kardialen Repolarisation .....	6
2.5. Statistische Analyse .....	7
3. Ergebnisse .....	8
3.1. Patientencharakteristika .....	8
3.2. Schlafbezogene Atmungsstörungen .....	10
3.3. Kardiale Repolarisation .....	10
4. Diskussion .....	15
5. Schlussfolgerung .....	18
6. Anhang .....	19
6.1. Abkürzungsverzeichnis .....	19
6.2. Tabellenverzeichnis .....	20
6.3. Abbildungsverzeichnis .....	21
6.4. Wissenschaftliche Originalarbeit .....	22
7. Literaturverzeichnis .....	31

### Danksagung

## 1. Einleitung

Die Koronararterien-Bypass-Operation (aortocoronarer Bypass, ACB) ist der häufigste Eingriff in der Herzchirurgie (1,2). Eine schwerwiegende Komplikation nach ACB, die zum plötzlichen Herztod führen kann, ist das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Einflusses von schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) auf die Entstehung von malignen ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit ACB (3).

SBAS betreffen etwa die Hälfte der Patienten mit ACB (4,5). SBAS zeichnen sich durch Phasen intermittierender Apnoe oder Hypopnoe während des Schlafes aus und werden unterteilt in die zentrale Schlafapnoe (ZSA) und die obstruktive Schlafapnoe (OSA) (6,7). Der pathophysiologische Zusammenhang von SBAS und kardialen Arrhythmien beruht auf verschiedenen Mechanismen. Intermittierende Hypoxie, wiederholte Arousals (plötzliches Erwachen) und intrathorakale Druckschwankungen tragen zum strukturellen und elektrischen Remodeling des Myokards bei (8).

Nach ACB ist ein Zusammenhang von SBAS und schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen, beispielsweise akuten Myokardinfarkten, nachgewiesen (5). Zudem sind SBAS nach ACB mit supraventrikulären Arrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, assoziiert (9).

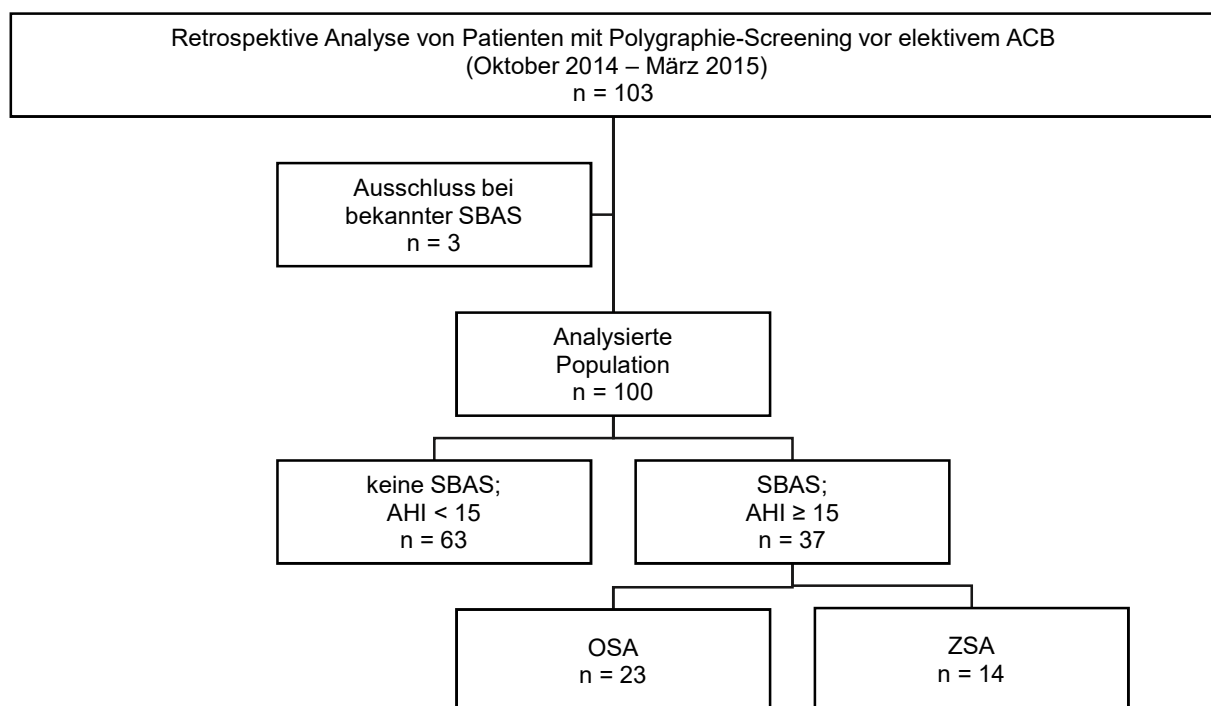
Die Entstehung maligner ventrikulärer Arrhythmien hängt mit Störungen der kardialen Repolarisation zusammen. Eine Möglichkeit zur Darstellung von Repolarisationsstörungen ist die Ableitung eines Oberflächen-Elektrokardiogramms (EKG). Verlängerte kardiale Repolarisationsparameter, wie verlängerte TpTe-Intervalle (Zeit von der Spitze der T-Welle bis zum Ende der T-Welle), verlängerte QTc-Intervalle (frequenzkorrigierte Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle) oder eine verlängerte TpTe/QT ratio (Verhältnis von TpTe zu QT) deuten auf Störungen in der kardialen Repolarisation hin (10–12).

Bei ansonsten gesunden Patienten mit SBAS zeigen sich längere TpTe- und QTc-Intervalle und eine längere TpTe/QT ratio im Vergleich zu Patienten ohne SBAS. Die Verlängerung der kardialen Repolarisationsparameter ist durch eine adäquate Therapie reversibel und tritt bei Entzug der Therapie erneut auf (13). Folglich wird angenommen, dass Patienten mit SBAS ein erhöhtes Risiko für die Entstehung maligner ventrikulärer Arrhythmien haben (14). Bisher gibt es dazu keine Daten bei Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen.

## 2. Methoden

### 2.1. Studienpopulation

Zwischen Oktober 2014 und März 2015 wurde bei 103 Patienten, die einen elektiven ACB in der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Regensburg erhielten, in der Nacht vor der Operation ein Screening auf SBAS durchgeführt. Patienten (n = 3) mit einer bekannten SBAS wurden aus der Studie ausgeschlossen. 100 Patienten wurden nach Vorhandensein und Art der SBAS aufgeteilt (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Flussdiagramm zur Studienpopulation (3)

ACB: aortocoronarer Bypass; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; OSA: obstruktive Schlafapnoe; ZSA: zentrale Schlafapnoe.

### 2.2. Studiendesign

Retrospektiv wurden aus den Patientenakten systematisch demographische Variablen, Begleiterkrankungen, Medikation und die Ergebnisse vorheriger Koronarangiographien erfasst. Perioperative Daten wurden aus den Operations- und Anästhesieprotokollen entnommen. Zudem wurden alle prä- und postoperativ

durchgeführten medizinisch-technischen Untersuchungen wie beispielsweise Echokardiographien, EKGs, Röntgen- und Laboruntersuchungen erfasst.

### **2.3. Erfassung von schlafbezogenen Atmungsstörungen**

Um das Vorhandensein und die Art der SBAS zu erfassen, wurde in der Nacht vor der Operation ein Polygraphie-Screening mit einem ApneaLink™ PG System (ResMed Inc., Martinsried, Deutschland) durchgeführt. Mittels dreier Messsensoren (Druck, Fluss und Sättigung), wurden der thorakale Druck, der nasale Fluss und die Sauerstoffsättigung gemessen. Es wurden die durchschnittliche Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf (Apnoe-Hypopnoe-Index, AHI), der Entsättigungsindex (oxygen desaturation index), die mittlere und die minimale Sauerstoffsättigung und die nächtliche Herzfrequenz registriert. Eine Apnoe wurde definiert als Flussabfall um  $\geq 90\%$  für  $\geq 10$ s. Eine Hypopnoe wurde definiert als Flussabfall um  $\geq 30\%$  für  $\geq 10$ s assoziiert mit  $\geq 4\%$  Sättigungsabfall. Beim Vorhandensein von thorakalen Bewegungen wurde eine Apnoe als obstruktive Apnoe, beim Fehlen von thorakalen Bewegungen als zentrale Apnoe klassifiziert. Die Patienten wurden aufgeteilt in eine ZSA-Gruppe, wenn  $\geq 50\%$  der Apnoen zentrale Apnoen waren und in eine OSA-Gruppe, wenn  $\geq 50\%$  der Apnoen obstruktive Apnoen waren. Die Teilnehmer erhielten eine Instruktion über die Anwendung des Systems durch geschultes Studienpersonal.

### **2.4. Erfassung der kardialen Repolarisation**

Gemäß dem klinischen Standard wurden 12-Kanal-EKGs vor, in den ersten 24h nach und länger als 24h nach ACB erfasst. EKGs mit starken Artefakten und EKGs mit zu niedrigen T-Wellen  $< 0,1$ mV wurden vor der Analyse ausgeschlossen. Die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt pro Subgruppe analysierten EKGs ist im Folgenden als n (%) angegeben.

Die EKG-Intervalle wurden analog zum Vorgehen in bisherigen Studien (15) mittels der Analyse-Software (DatInF Measure 2.1d, DatInF GmbH Tübingen, Deutschland) vermessen. TpTe-, QT- und RR-Intervalle wurden bei drei aufeinanderfolgenden Herzschlägen in einer Ableitung vermessen. Die bevorzugten Ableitungen in absteigender Reihenfolge waren V5, V4, V6, II, I, II und V3. TpTe wurde nach der „tail-Methode“ vermessen, dabei wurde das Ende der T-Welle als derjenige Punkt definiert,



an dem die T-Welle die isoelektrische Linie kreuzt. Das QT-Intervall wurde definiert vom Zeitpunkt des ersten Ausschlages der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle. Die Berechnung der arithmetischen Mittelwerte basiert auf den Vermessungen der drei aufeinanderfolgenden Herzschläge. Die Frequenzkorrektur von TpTe und QT erfolgte nach der Bazett-Formel (TpTec, QTc). Die TpTe/QT ratio wurde aus dem Verhältnis von TpTe zu QT in der entsprechenden Ableitung errechnet. Um die Studienergebnisse und die klinische Praxis zu verknüpfen, wurden die Variablen anschließend zudem in binäre Variablen umgewandelt. TpTe  $\geq 100$ ms, QTc  $\geq 450$ ms bei Männern und  $\geq 460$ ms bei Frauen und eine TpTe/QT ratio  $\geq 0,29$  wurden als „verlängert“ definiert. Die Referenzwerte wurden anhand von Studien mit einem Kollektiv an Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien ausgewählt (16–18).

## **2.5. Statistische Analyse**

Deskriptive Daten wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder als Prozentanteile für jede Kategorie angegeben, sofern nicht anders gekennzeichnet. Die Unterschiede in den Gruppen von Patienten mit SBAS und ohne SBAS wurde mit dem T-Test für kontinuierliche Variablen und dem Chi-Square-Test für kategoriale Variablen berechnet. Die Unterschiede in den Gruppen von Patienten mit ZSA, mit OSA und ohne SBAS wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) für kontinuierliche Variablen, mit dem Kruskal-Wallis-Test für ordinale und schiefe Variablen und mit dem Chi-Square-Test oder Fishers-Exact-Test für nominale Variablen berechnet. Wenn keine Varianzgleichheit nachgewiesen werden konnte, wurde eine Berechnung mit dem Welch-ANOVA-Test durchgeführt. Die „least significant difference“ (LSD)-Korrektur wurde für paarweise post-hoc-Vergleiche verwendet. Eine einfache lineare Regression wurde zur Erfassung von Kovariablen mit potenziellem Einfluss auf die kardialen Repolarisationsparameter durchgeführt. Bei klinisch wichtigen Risikofaktoren wie beispielsweise hohem Alter, männlichem Geschlecht, Übergewicht oder strukturellen Herzerkrankungen (19,20) und bei Kovariablen mit einer  $\geq 10\%$ igen Änderung des  $\beta$ -Koeffizienten wurde eine multivariable Analyse durchgeführt. Für die statistische Analyse wurde die SPSS 23.0 Software (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) verwendet. Ein zweiseitiger p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Patientencharakteristika**

In Tabelle 1 werden die Patientencharakteristika aufgeteilt nach der Art der SBAS dargestellt. Patienten mit OSA waren älter und hatten einen höheren body-mass-index (BMI) als die Patienten ohne SBAS. In der Gruppe der Patienten mit ZSA waren weniger Frauen als in der Gruppe der Patienten ohne SBAS. Bei Patienten mit OSA wurde öfter eine Herzinsuffizienz diagnostiziert und es zeigte sich eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als bei Patienten ohne SBAS. Patienten mit ZSA und Patienten mit OSA hatten höhere Werte des N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide (NT-proBNP) als Patienten ohne SBAS, wobei die Werte von NT-proBNP in der Gruppe der Patienten mit OSA höher waren als in der Gruppe der Patienten mit ZSA. Außerdem waren in der Gruppe der Patienten mit OSA mehr Patienten mit Diabetes als in der Gruppe der Patienten mit ZSA und in der Gruppe der Patienten ohne SBAS. Die übrigen Komorbiditäten und potenziellen Einflussfaktoren auf die Entstehung maligner ventrikulärer Arrhythmien waren nicht signifikant unterschiedlich verteilt (siehe Tabelle 1).

	keine SBAS	ZSA	OSA	p-Wert
n (%)	63 (63)	14 (14)	23 (23)	
Alter (in Jahren)	66 ± 10	69 ± 9	72 ± 7 **	<b>0,046</b>
Geschlecht (männlich), n (%)	49 (78)	14 (100) *	21 (91)	0,067
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,0 ± 4,0	29,4 ± 4,0	30,3 ± 4,6 **	0,066
<b>Komorbiditäten vor ACB</b>				
Herzinsuffizienz, n (%)	30 (48)	10 (71)	19 (86) **	<b>0,004</b>
LVEF (%)	55 ± 12	40 ± 6	42 ± 17 **	<b>0,005</b>
NT-proBNP (pg/ml) <sup>a</sup>	439 (140;987)	585 (112;1119) *	1525 (734;4059) **, ***	<b>0,003</b>
Vorhofflimmern, n (%)	9 (14)	4 (29)	7 (30)	0,174
MI in Vorgeschichte, n (%)	21 (34)	8 (57)	6 (27)	0,167
PCI in Vorgeschichte, n (%)	18 (29)	6 (46)	4 (17)	0,184
Schlaganfall in Vorgeschichte, n (%)	13 (21)	6 (43)	5 (22)	0,203
Arterielle Hypertonie, n (%)	56 (89)	14 (100)	21 (91)	0,421
Diabetes mellitus, n (%)	15 (24)	3 (21)	13 (57) **, ***	<b>0,012</b>
Hyperlipoproteinämie, n (%)	37 (59)	10 (71)	13 (57)	0,787
Raucher oder Ex-Raucher, n (%)	41 (70)	9 (69)	13 (59)	0,664
COPD, n (%)	7 (15)	1 (8)	2 (10)	0,728
Serum-Kalium (mmol/l)	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,3	4,0 ± 0,5	0,379
TSH (mU/ml)	1,6 ± 1,3	1,3 ± 0,9	1,6 ± 0,9	0,863
<b>Medikation vor ACB</b>				
Betablocker, n (%)	47 (75)	13 (93)	16 (73)	0,301
Calciumkanalblocker, n (%)	15 (24)	7 (50)	6 (27)	0,143
Digitalis, n (%)	1 (2)	0 (0)	2 (9)	0,163
<b>Perioperative Daten</b>				
ACB und Klappenersatz, n (%)	10 (16)	2 (14)	6 (26)	0,511
Bypasszeit (min) <sup>a</sup>	88 (65;120)	80 (68;112)	105 (76;117)	0,363
Anzahl der Grafts	2,6 ± 1,0	2,6 ± 0,8	2,5 ± 1,1	0,948

**Tabelle 1: Patientencharakteristika (3)**

Alle Daten der Tabelle sind in n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, sofern nicht anders gekennzeichnet. SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; ZSA: zentrale Schlafapnoe; OSA: obstruktive Schlafapnoe; BMI: body-mass-index; ACB: aortocoronarer Bypass; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide; MI: Myokardinfarkt; PCI: percutaneous coronary intervention; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; TSH: Thyroid-stimulating hormone.

\* p-Wert keine SBAS vs. ZSA <0,05; \*\* p-Wert keine SBAS vs. OSA <0,05, \*\*\* p-Wert ZSA vs. OSA <0,05

<sup>a</sup> Daten sind als Median angegeben (25. Perzentile; 75. Perzentile)

### 3.2. Schlafbezogene Atmungsstörungen

Bei 37% der 100 analysierten Patienten wurde eine SBAS festgestellt, dabei zeigte sich eine ZSA bei 14% und eine OSA bei 23% der Patienten. Per Definition war der AHI in der Gruppe der Patienten mit ZSA und OSA höher als in der Gruppe der Patienten ohne SBAS. In der Gruppe der Patienten mit OSA war die mittlere Sauerstoffsättigung niedriger und die mittlere nächtliche Herzfrequenz höher als in der Gruppe ohne SBAS (siehe Tabelle 2).

	keine SBAS	ZSA	OSA	p-Wert
n (%)	63 (63)	14 (14)	23 (23)	
Apnoe-Hypopnoe-Index (/h) <sup>a</sup>	6 (4;9)	27 (21;39) *	22 (19;26) **	<b>&lt;0,001</b>
Obstruktiver Apnoe-Index (/h) <sup>a</sup>	1 (0;2)	3 (1;6) *	9 (4;12) **, ***	<b>&lt;0,001</b>
Cheyne-Stokes Atmung (%)	1,7 ± 6,0	16,4 ± 15,6 *	6,3 ± 15,0 ***	<b>&lt;0,001</b>
Minimales SpO <sub>2</sub> (%) <sup>a</sup>	81 (78; 83)	78 (74; 81) *	78 (69; 81) **	<b>0,017</b>
Mittleres SpO <sub>2</sub> (%) <sup>a</sup>	93 (92; 94)	93 (92; 94)	91 (90; 93) **, ***	<b>0,007</b>
Nächtliche Herzfrequenz (/min)	62 ± 8	65 ± 10	71 ± 14 **	<b>0,002</b>

**Tabelle 2:** Polygraphie-Ergebnisse (3)

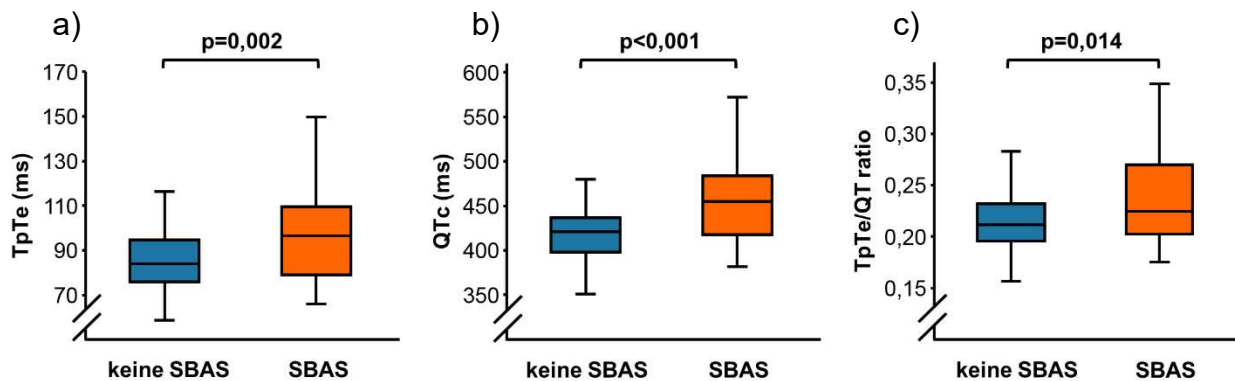
Alle Daten der Tabelle sind in n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, sofern nicht anders gekennzeichnet. SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; ZSA: zentrale Schlafapnoe; OSA: obstruktive Schlafapnoe; SpO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung.

\* p-Wert keine SBAS vs. ZSA <0,05; \*\* p-Wert keine SBAS vs. OSA <0,05, \*\*\* p-Wert ZSA vs. OSA <0,05

<sup>a</sup> Daten sind als Median angegeben (25. Perzentile; 75. Perzentile)

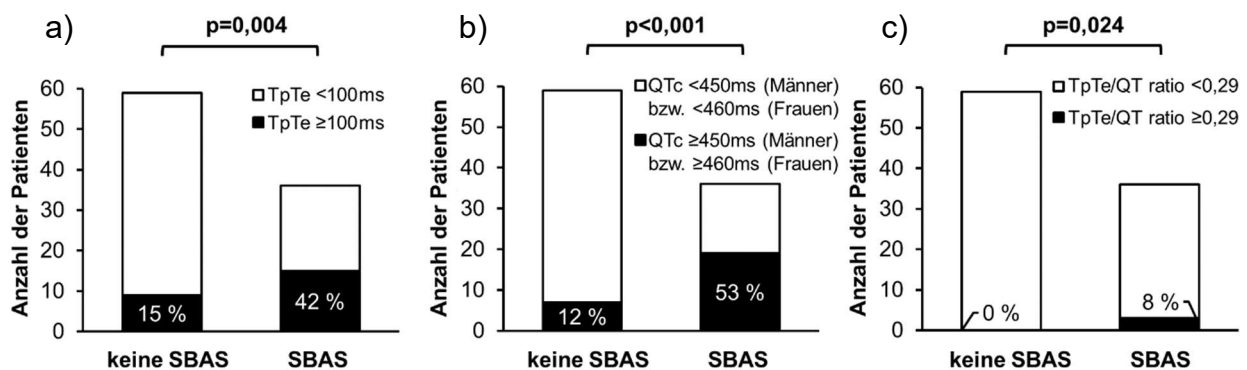
### 3.3. Kardiale Repolarisation

In Abbildung 2 und Abbildung 3 werden die kardialen Repolarisationsparameter vor ACB aufgeteilt nach dem Vorhandensein von SBAS dargestellt. Vor ACB waren die TpTe-Intervalle, die QTc-Intervalle und die TpTe/QT ratio bei den Patienten mit SBAS im Vergleich zu den Patienten ohne SBAS länger (TpTe: keine SBAS: 85 vs. SBAS: 98 ms, p = 0,002; QTc: keine SBAS: 421 vs. SBAS: 455 ms, p < 0,001; TpTe/QT ratio: keine SBAS: 0,21 vs. SBAS: 0,23, p = 0,014) (siehe Abbildung 2). Zudem waren vor ACB in der Gruppe der Patienten mit SBAS die TpTe-Intervalle, die QTc-Intervalle und die TpTe/QT ratio öfter über die oben genannten Grenzwerte hinaus verlängert als in der Gruppe der Patienten ohne SBAS (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 2:** Länge der kardialen Repolarisationsparameter vor ACB (3)

Zusammenhang des Vorhandenseins von SBAS und a) TpTe-Intervall; b) QTc-Intervall; c) TpTe/QT ratio. Die Daten sind als Median, Minimum, Maximum, 25. Perzentile und 75. Perzentile angegeben. SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; TpTe: Zeit von der Spitze der T-Welle bis zum Ende der T-Welle; QTc: frequenzkorrigierte Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle; TpTe/QT ratio: Verhältnis von TpTe zu QT.



**Abbildung 3:** Verlängerung der kardialen Repolarisationsparameter vor ACB (3)

Zusammenhang des Vorhandenseins von SBAS und a) Verlängerung der TpTe-Intervalle  $\geq 100$ ms; b) Verlängerung der QTc-Intervalle  $\geq 450$  ms bei Männern/  $\geq 460$  ms bei Frauen; c) Verlängerung der TpTe/QT ratio  $\geq 0,29$ . Die Daten sind als n (%) angegeben. SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; TpTe: Zeit von der Spitze der T-Welle bis zum Ende der T-Welle; QTc: frequenzkorrigierte Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle; TpTe/QT ratio: Verhältnis von TpTe zu QT.

In Tabelle 3 werden die kardialen Repolarisationsparameter vor ACB aufgeteilt nach der Art der SBAS dargestellt. Die TpTe-Intervalle vor ACB waren in der Gruppe der Patienten mit ZSA und OSA im Vergleich zu Gruppe der Patienten ohne SBAS länger. Die QTc-Intervalle vor ACB waren in der Gruppe der Patienten mit OSA im Vergleich zu Gruppe der Patienten ohne SBAS länger. Die TpTe/QT ratio vor ACB waren in der Gruppe der Patienten mit ZSA im Vergleich zu Gruppe der Patienten ohne SBAS länger. Im Vergleich zwischen den Gruppen der Patienten mit ZSA und OSA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der TpTe-Intervalle, QTc-Intervalle und TpTe/QT ratio. Jedoch waren die QTc-Intervalle in der Gruppe der Patienten mit OSA häufiger über die oben genannten Grenzwerte hinaus verlängert als in der Gruppe von Patienten mit ZSA (siehe Tabelle 3).

	keine SBAS	ZSA	OSA	p-Wert	p-Wert *	p-Wert **	p-Wert ***
n (%)	59 (62)	14 (15)	22 (23)				
Herzfrequenz (/min)	69 ± 14	71 ± 18	74 ± 14	0,401			
TpTe (ms)	85 ± 14	100 ± 26	97 ± 19	<b>0,013</b> <sup>b</sup>	<b>0,010</b>	<b>0,021</b>	1,000
TpTe ≥ 100 ms, n (%)	9 (15)	7 (50)	8 (36)	<b>0,011</b>	<b>0,005</b>	0,063	0,655
QTc (ms)	421 ± 32	444 ± 54	462 ± 36	<b>&lt;0,001</b>	0,099	<b>&lt;0,001</b>	0,489
QTc ≥ 450/460 ms, n (%) <sup>a</sup>	7 (12)	3 (21)	16 (73)	<b>&lt;0,001</b>	0,349	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>
TpTe/QT ratio	0,21 ± 0,03	0,24 ± 0,04	0,23 ± 0,05	<b>0,045</b> <sup>b</sup>	<b>0,039</b>	0,156	1,000
TpTe/QT ratio ≥ 0,29, n (%)	0 (0)	1 (7)	2 (9)	0,075	<b>0,039</b>	0,071	1,000

**Tabelle 3:** Kardiale Repolarisationsparameter vor ACB (3)

Alle Daten der Tabelle sind in n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. ACB: aortocoronarer Bypass; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; ZSA: zentrale Schlafapnoe; OSA: obstruktive Schlafapnoe; TpTe: Zeit von der Spitze der T-Welle bis zum Ende der T-Welle; QTc: frequenzkorrigierte Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle; TpTe/QT ratio: Verhältnis von TpTe zu QT.

p-Wert: p-Wert gesamt; p-Wert \*: keine SBAS vs. ZSA; p-Wert \*\*: keine SBAS vs. OSA; p-Wert \*\*\*: ZSA vs. OSA

<sup>a</sup> QTc ≥ 450 ms bei Männern/ QTc ≥ 460 ms bei Frauen

<sup>b</sup> Welch-Test

Eine lineare Regressionsanalyse zeigte, dass das Vorhandensein von SBAS eine signifikante unabhängige Variable für längere TpTe-Intervalle, längere QTc-Intervalle und eine längere TpTe/QT ratio vor ACB darstellt (siehe Tabelle 4).

abhängige Variable	unabhängige Variable	B (95% KI)	p-Wert
TpTe	SBAS	13,29 (6,08–20,49)	<b>&lt;0,001</b>
QTc	SBAS	34,75 (19,10–50,41)	<b>&lt;0,001</b>
TpTe/QT ratio	SBAS	2,07 (0,61–3,53) <sup>a</sup>	<b>0,006</b>

**Tabelle 4:** Kardiale Repolarisationsparameter vor ACB: lineare Regression (3)

ACB: aortocoronarer Bypass; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; TpTe: Zeit von der Spitze der T-Welle bis zum Ende der T-Welle; QTc: frequenzkorrigierte Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle; TpTe/QT ratio: Verhältnis von TpTe zu QT; B: Regressionskoeffizient; KI: Konfidenzintervall.

<sup>a</sup> umgerechnet auf 0,01 Einheiten

Eine multivariable Regressionsanalyse bestätigte, dass der beschriebene Zusammenhang von SBAS mit einer gestörten kardialen Repolarisation unabhängig von bekannten Einflussfaktoren auf kardiale Arrhythmien wie Alter, Geschlecht, BMI, NT-proBNP-Werte oder Herzinsuffizienz ist. Zudem war der Zusammenhang unabhängig von potenziellen Störfaktoren wie Kreatininwerten oder der nächtlichen Herzfrequenz (siehe Tabelle 5).

abhängige Variable	Adjustiert 1		Adjustiert 2		Adjustiert 3	
	B (95% KI)	p-Wert	B (95% KI)	p-Wert	B (95% KI)	p-Wert
TpTe	14,16 (6,37–21,95)	<b>&lt;0,001</b>	15,95 (7,58–24,33)	<b>&lt;0,001</b>	18,57 (9,90–27,23)	<b>&lt;0,001</b>
QTc	33,49 (16,43–50,54)	<b>&lt;0,001</b>	27,19 (9,29–45,10)	<b>0,003</b>	24,34 (6,16–42,53)	<b>0,009</b>
TpTe/QT ratio	2,49 (0,92–4,06) <sup>a</sup>	<b>0,002</b>	2,91 (1,22–4,60) <sup>a</sup>	<b>&lt;0,001</b>	2,77 (0,97–4,56) <sup>a</sup>	<b>0,003</b>

**Tabelle 5:** Kardiale Repolarisationsparameter vor ACB: multivariable Regression (3)

Unabhängige Variable: SBAS. ACB: aortocoronarer Bypass; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; TpTe: Zeit von der Spitze der T-Welle bis zum Ende der T-Welle; QTc: frequenzkorrigierte Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle; TpTe/QT ratio: Verhältnis von TpTe zu QT; B: Regressionskoeffizient; KI: Konfidenzintervall.

Adjustiert 1: für Alter, Geschlecht und BMI; Adjustiert 2: für Alter, Geschlecht, BMI, NT-proBNP und Herzinsuffizienz; Adjustiert 3: für Alter, Geschlecht, BMI, NT-proBNP, Herzinsuffizienz, Kreatinin und nächtliche Herzfrequenz.

<sup>a</sup> umgerechnet auf 0,01 Einheiten

Postoperativ gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der kardialen Repolarisationsparameter, weder in den ersten 24h nach ACB noch mehr als 24h nach ACB (siehe Tabelle 6).

	keine SBAS	ZSA	OSA	p-Wert
<b>≤ 24h nach ACB</b>				
n (%)	56 (61)	14 (15)	22 (24)	
Herzfrequenz (/min)	88 ± 16	87 ± 12	93 ± 16	0,443
TpTe (ms)	94 ± 27	91 ± 19	88 ± 18	0,631
QTc (ms)	480 ± 51	508 ± 61	489 ± 37	0,171
TpTe/QT ratio	0,23 ± 0,05	0,21 ± 0,04	0,22 ± 0,04	0,264 <sup>a</sup>
<b>&gt; 24h nach ACB</b>				
n (%)	54 (67)	11 (14)	16 (20)	
Herzfrequenz (/min)	78 ± 14	79 ± 16	84 ± 20	0,376
TpTe (ms)	85 ± 15	89 ± 14	89 ± 19	0,549
QTc (ms)	439 ± 42	464 ± 47	460 ± 34	0,060
TpTe/QT ratio	0,22 ± 0,03	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,05	0,767 <sup>a</sup>

**Tabelle 6:** Kardiale Repolarisationsparameter nach ACB (3)

Alle Daten der Tabelle sind in n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; ZSA: zentrale Schlafapnoe; OSA: obstruktive Schlafapnoe; ACB: aortocoronarer Bypass; TpTe: Zeit von der Spitze der T-Welle bis zum Ende der T-Welle; QTc: frequenzkorrigierte Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle; TpTe/QT ratio: Verhältnis von TpTe zu QT.

<sup>a</sup> Welch-test



#### 4. Diskussion

Diese Studie liefert neue Erkenntnisse über die Assoziation von SBAS mit Störungen der kardialen Repolarisation bei Patienten mit ACB. Erstens hatten Patienten mit SBAS vor ACB im Vergleich zu Patienten ohne SBAS signifikant längere TpTe- und QTc-Intervalle und eine signifikant längere TpTe/QT ratio. In der Gruppe von Patienten mit SBAS waren die TpTe- und QTc-Intervalle und die TpTe/QT ratio signifikant häufiger über die oben genannten Grenzwerte hinaus verlängert als in der Gruppe ohne SBAS. Die Assoziation war unabhängig von bekannten Einflussfaktoren für die Entstehung kardialer Arrhythmien wie Alter, Geschlecht, BMI, NT-proBNP-Werte oder Herzinsuffizienz. Zweitens zeigten sich neue Erkenntnisse durch die Unterscheidung der SBAS in ZSA und OSA. Beide schlafbezogene Atmungsstörungen waren vor ACB mit signifikant längeren TpTe-Intervallen und QTc-Intervallen und/oder einer signifikant längeren TpTe/QT ratio assoziiert. Drittens konnten nach ACB keine Unterschiede zwischen den Gruppen mehr nachgewiesen werden (3).

In diversen anderen Studien (16,18,21,22) wurde eine Assoziation von präoperativ verlängerten TpTe- (16) und QTc- (21) Intervallen und einer präoperativ verlängerten TpTe/QT ratio (18) mit einer erhöhten Mortalität nach revaskularisierenden Maßnahmen [Perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention, PCI) oder ACB] beschrieben. Wranicz et al. (22) konnten in einer Studie an Patienten ohne SBAS zeigen, dass im Vergleich zur Behandlung mit PCI bei der Behandlung mit ACB noch größere Störungen der kardialen Repolarisation entstehen können. Dieser Unterschied wird auf die größere perioperative Myokardverletzung und auf die kardiale Denervation zurückgeführt (22). Nach ST-Hebungs-Infarkten (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) konnten bei Patienten mit SBAS längere TpTe-Intervalle beobachtet werden als bei Patienten ohne SBAS (15). Bei Patienten mit ACB wurden in Studien ohne Berücksichtigung von SBAS bisher nur verlängerte QTc-Intervalle beobachtet (21,22). In der aktuellen Studie konnte vor ACB bei Patienten mit SBAS eine Störung der kardialen Repolarisation in Form von verlängerten TpTe-Intervallen und zusätzlich in Form von verlängerten QTc-Intervallen und einer verlängerten TpTe/QT ratio beobachtet werden.

In der Gruppe der Patienten mit SBAS war der Anteil derer, bei denen die TpTe- und QTc-Intervalle und die TpTe/QT ratio über die oben genannten Grenzwerte hinaus verlängert waren, signifikant größer als in der Gruppe der Patienten ohne SBAS. Die

Referenzwerte wurden anhand der aktuellen Literatur ausgewählt (16–18) und wurden im Einklang mit vorherigen Analysen an Patienten mit SBAS, die nach STEMI untersucht wurden, gewählt (15).

In der aktuellen Studie wurde die Gruppe der Patienten mit SBAS weiter differenziert in Patienten mit ZSA und Patienten mit OSA. Diese Unterscheidung wurde in bisherigen Studien zu SBAS und kardialer Repolarisation noch nicht gemacht, weder bei Patienten mit noch bei Patienten ohne kardiale Erkrankung. Die meiste Evidenz über den Zusammenhang zwischen SBAS und gestörter kardialer Repolarisation stammt aus Studien, in denen Patienten mit schwerer kardialer Erkrankung ausgeschlossen wurden, und ist daher überwiegend auf Patienten mit OSA limitiert (13,23). Rossi et al. (13) zeigten, dass bei Patienten mit OSA der Entzug einer Therapie mit kontinuierlich positivem Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure, CPAP) für zwei Wochen im Vergleich zur fortgeführten therapeutischen CPAP Therapie assoziiert ist mit längeren TpTe-, TpTec- und QTc-Intervallen und einer längeren TpTe/QT ratio. Im Gegensatz zur aktuellen Studie wurden bei Rossi et al. Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung ausgeschlossen (13).

In der Gruppe der Patienten mit ZSA und OSA waren die TpTe-Intervalle vor ACB signifikant länger im Vergleich zur Gruppe von Patienten ohne SBAS. In der Gruppe der Patienten mit OSA waren die QTc-Intervalle vor ACB signifikant länger im Vergleich zur Gruppe von Patienten ohne SBAS, dies war in der Gruppe der Patienten mit ZSA nicht der Fall. In der Gruppe der Patienten mit ZSA war die TpTe/QT ratio vor ACB signifikant länger im Vergleich zur Gruppe von Patienten ohne SBAS, wohingegen dies in der Gruppe der Patienten mit OSA nicht zutraf. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass ZSA vor ACB mit disproportional längeren TpTe-Intervallen assoziiert ist. Das TpTe-Intervall repräsentiert die transmurale Verteilung der Repolarisation (10). OSA hingegen war in unserer Studie vor allem mit längeren QTc-Intervallen assoziiert. Das QTc-Intervall repräsentiert die Gesamtdauer der kardialen Repolarisation. Folglich weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass beide schlafbezogene Atmungsstörungen, die ZSA und die OSA, mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung maligner ventrikulärer Arrhythmien assoziiert sind. Die Unterscheidung zwischen ZSA und OSA erscheint sinnvoll, da die ZSA besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu finden ist und dabei mit schweren kardialen Erkrankungen assoziiert ist (24,25). Verschiedene Mechanismen werden in Betracht gezogen, um den Zusammenhang zwischen SBAS und kardialen Arrhythmien zu

erklären. Zum einen fördert Intermittierende Hypoxie die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und trägt zur Entstehung von oxidativem Stress bei (8,26). Zum anderen führen wiederholte Arousals zum akuten Ansteigen von Herzfrequenz und Blutdruck und zur koronaren Vasokonstriktion (8,27). Bei Patienten mit OSA wirkt zudem ein erhöhter intrathorakaler Druck auf die intrathorakalen Gefäße und auf die Herzwände. Diese Mechanismen tragen zum strukturellen und elektrischen Remodeling des Myokards bei (8).

Wie in vielen anderen Studien auch (15,16,21,22,28), wird in unserer Studie die zeitliche Entwicklung der kardialen Repolarisation vor und nach revaskularisierenden Maßnahmen untersucht. In unserer Studie gab es keine signifikanten Unterschiede in der Länge der kardialen Repolarisationsparameter zwischen den Gruppen mehr innerhalb von 24h nach ACB. Im Vergleich zu den kardialen Repolarisationsparametern vor ACB waren einige Parameter in den ersten 24h nach ACB sogar noch länger als vor ACB. Diese Verlängerung der kardialen Repolarisationsparameter nach revaskularisierenden Maßnahmen ist bekannt aus anderen Studien an Patienten, die nach STEMI mit PCI behandelt wurden (15,16), und auch aus Studien an Patienten mit ACB (22). Es wird davon ausgegangen, dass sich durch revaskularisierende Maßnahmen die myokardiale Ischämie verringert und dass dadurch auch die Störungen der kardialen Repolarisation nach der Intervention geringer werden. Myokardiale Ischämie kann zur Verlängerung der Dauer der Aktionspotentiale führen, was eine temporäre Ursache für Arrhythmien darstellen kann (16,29). Die myokardiale Ischämiezone kann im Grenzbereich durch revaskularisierende Maßnahmen (sowohl PCI als auch ACB) teilweise verkleinert werden. Folglich sollten nach der Intervention auch die Störungen der kardialen Repolarisation geringer sein. Dieser Effekt tritt jedoch nicht sofort auf (22,28).

In unserer Studie gab es des Weiteren auch mehr als 24h nach ACB keine signifikanten Unterschiede in der Länge der kardialen Repolarisationsparameter zwischen den Gruppen mehr. Durch die Prozedur der Operation selbst kann eine Störung der kardialen Repolarisation resultieren (30), was auch mehr als 24h nach ACB zu einer Überlagerung der möglichen Unterschiede zwischen den Gruppen führen kann. Zudem ist es möglich, dass die Änderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz durch ACB zu einer Änderung des Schweregrads der SBAS führt und dass dadurch die Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten mit SBAS und ohne SBAS nach ACB nicht mehr nachweisbar werden.

Die Ergebnisse unserer Studie müssen unter Beachtung der folgenden Einschränkungen betrachtet werden: Es wurden nur EKG Verlaufskontrollen in frühen postoperativen Phasen analysiert. Es wurden keine EKGs zu späteren Zeitpunkten analysiert, an denen die Überlagerung der möglichen Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne SBAS nach ACB wieder geringer ausfallen könnte. Zudem wurde nach ACB keine erneute Polygraphie zur Neuevaluierung des Vorhandenseins und der Art einer SBAS durchgeführt.

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie erfolgte eine Einteilung in eine Gruppe von Patienten mit SBAS und eine Gruppe von Patienten ohne SBAS. Wie es auch in anderen Studien beobachtet wurde, hatten die Patienten mit SBAS mehr Komorbiditäten (31,32). Um die Ergebnisse auf potenzielle Störfaktoren zu prüfen, wurden multivariable Analysen durchgeführt, dabei konnten jedoch nur diejenigen Variablen berücksichtigt werden, die in den Patientenakten systematisch erfasst wurden. Für einige Variablen wie beispielsweise die LVEF war dies nicht der Fall. In unserer Studie wurden daher die NT-proBNP-Werte als Korrelat des Schweregrades der Herzinsuffizienz berücksichtigt, da diese in der überwiegenden Mehrheit der Patientenakten erfasst wurden. Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns kann diese Studie eine Assoziation zwischen SBAS und Störungen der kardialen Repolarisation beschreiben, jedoch keinen kausalen Zusammenhang beweisen.

Die Stärken unserer Studie sind die Unterteilung der SBAS in ZSA und OSA und die manuelle EKG-Analyse zu drei verschiedenen Zeitpunkten.

## **5. Schlussfolgerung**

Unabhängig von bekannten Einflussfaktoren auf kardiale Arrhythmien sind SBAS signifikant mit Störungen der kardialen Repolarisation vor ACB assoziiert. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass SBAS zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung maligner ventrikulärer Arrhythmien nach ACB beitragen können (3).

## 6. Anhang

### 6.1. Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortocoronarer Bypass
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
B	Regressionskoeffizient
BMI	Body-mass-index
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	Kontinuierlich positiver Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure)
EKG	Elektrokardiogramm
KI	Konfidenzintervall
LSD	Least significant difference
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Myokardinfarkt
NT-proBNP	N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PCI	Perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention)
QTc	Frequenzkorrigierte Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
TpTe	Zeit von der Spitze der T-Welle bis zum Ende der T-Welle
TpTe/QT ratio	Verhältnis von TpTe zu QT
TSH	Thyroid-stimulating hormone
ZSA	Zentrale Schlafapnoe

## 6.2. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Patientencharakteristika .....	9
<b>Tabelle 2:</b> Polygraphie-Ergebnisse .....	10
<b>Tabelle 3:</b> Kardiale Repolarisationsparameter vor ACB.....	12
<b>Tabelle 4:</b> Kardiale Repolarisationsparameter vor ACB: lineare Regression .....	13
<b>Tabelle 5:</b> Kardiale Repolarisationsparameter vor ACB: multivariable Regression..	13
<b>Tabelle 6:</b> Kardiale Repolarisationsparameter nach ACB .....	14

### **6.3. Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Flussdiagramm zur Studienpopulation.....	5
<b>Abbildung 2:</b> Länge der kardialen Repolarisationsparameter vor ACB.....	11
<b>Abbildung 3:</b> Verlängerung der kardialen Repolarisationsparameter vor ACB .....	11

#### 6.4. Wissenschaftliche Originalarbeit

### **SLEEP-DISORDERED BREATHING IS ASSOCIATED WITH DISTURBED CARDIAC REPOLARISATION IN PATIENTS WITH A CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY**

Christina Schmidleitner <sup>a,1</sup>, Michael Arzt <sup>a,1</sup>, Maria Tafelmeier <sup>a</sup>, Sarah Ripfel <sup>a</sup>,  
Miriam Fauser <sup>a</sup>, Teresa Weizenegger <sup>a</sup>, Bernhard Flörchinger <sup>b</sup>, Daniele Camboni <sup>b</sup>,  
Sigrid Wittmann <sup>c</sup>, Florian Zeman <sup>d</sup>, Christof Schmid <sup>b</sup>, Lars S. Maier <sup>a</sup>, Stefan  
Wagner <sup>a</sup>, Christoph Fisser <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinik Regensburg,  
Deutschland

<sup>b</sup> Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie,  
Universitätsklinik Regensburg, Deutschland

<sup>c</sup> Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinik Regensburg, Deutschland

<sup>d</sup> Zentrum für klinische Studien, Universitätsklinik Regensburg, Deutschland

<sup>1</sup> haben gleichermaßen beigetragen

\* Korrespondenzautor

publiziert in Sleep Medicine Band 42, Februar 2018, Seiten 13-20 (Impact Faktor: 3.39)

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.12.007>





## Original Article

## Sleep-disordered breathing is associated with disturbed cardiac repolarization in patients with a coronary artery bypass graft surgery



Christina Schmidleitner <sup>a,1</sup>, Michael Arzt <sup>a,1</sup>, Maria Tafelmeier <sup>a</sup>, Sarah Ripfel <sup>a</sup>, Miriam Fauser <sup>a</sup>, Teresa Weizenegger <sup>a</sup>, Bernhard Flörchinger <sup>b</sup>, Daniele Camboni <sup>b</sup>, Sigrid Wittmann <sup>c</sup>, Florian Zeman <sup>d</sup>, Christof Schmid <sup>b</sup>, Lars S. Maier <sup>a</sup>, Stefan Wagner <sup>a</sup>, Christoph Fisser <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal Medicine II, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany

<sup>b</sup> Department of Cardiothoracic Surgery, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany

<sup>c</sup> Department of Anesthesiology, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany

<sup>d</sup> Center of Clinical Studies, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 26 November 2017

Received in revised form

18 December 2017

Accepted 27 December 2017

Available online 8 January 2018

## Keywords:

Sleep apnea

TpTe

QT

Cardiac repolarization

Cardiac arrhythmias

Coronary artery bypass graft surgery

## ABSTRACT

**Background:** The development of malignant ventricular arrhythmias due to abnormal cardiac repolarization is a major complication after coronary artery bypass graft surgery (CABG). Sleep-disordered breathing (SDB) is linked to prolonged cardiac repolarization in non-surgical patients. This study evaluates cardiac repolarization in patients with and without SDB who underwent CABG.

**Methods:** 100 patients who had received CABG (84% men, age  $68 \pm 10$  years, body-mass-index [BMI]  $28.7 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup>) were retrospectively evaluated. Polygraphy was recorded the night before CABG. SDB was defined as an apnea-hypopnea index (AHI) of  $\geq 15$ /h and differentiated into central (CSA) and obstructive (OSA) sleep apnea. Cardiac repolarization was assessed by means of T-peak-to-end (TpTe) and QTc-intervals and TpTe/QT-ratios derived from 12-lead electrocardiography (ECG).

**Results:** 37% of patients had SDB, 14% CSA and 23% OSA. Before CABG, patients with CSA and OSA had longer TpTe intervals than those without SDB (TpTe: CSA  $100 \pm 26$  vs. OSA  $97 \pm 19$  vs. no SDB  $85 \pm 14$  ms,  $p = 0.013$ ). QTc intervals and TpTe/QT ratios differed between the two groups (QTc:  $444 \pm 54$  vs.  $462 \pm 36$  vs.  $421 \pm 32$  ms,  $p < 0.001$ ; TpTe/QT ratio:  $0.24 \pm 0.04$  vs.  $0.23 \pm 0.05$  vs.  $0.21 \pm 0.03$ ,  $p = 0.045$ ). SDB was associated with abnormal cardiac repolarization independent of known risk factors for cardiac arrhythmias, such as age, sex, BMI, N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide (NT-proBNP), and heart failure (TpTe: B-coefficient [95%–CI]:  $16.0$ ,  $[7.6–24.3]$ ,  $p < 0.001$ ; QTc:  $27.2$   $[9.3–45.1]$ ,  $p = 0.003$ ; TpTe/QT ratio:  $2.9$   $[1.2–4.6]$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Independent of known risk factors for cardiac arrhythmias, SDB was significantly associated with abnormal cardiac repolarization before CABG. Data suggest that SDB may contribute to an increased risk of ventricular arrhythmias after CABG.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Coronary artery bypass graft surgery (CABG) is the most common procedure in cardiac surgery [1,2]. The development of malignant ventricular arrhythmias is a major complication after CABG

that may lead to sudden cardiac death (SCD). Known risk factors for the development of cardiac arrhythmias after CABG are advanced age, male sex, obesity, and structural heart disease [3,4].

Sleep-disordered breathing (SDB) after CABG affects approximately 50% of patients [5,6]. SDB is characterized by phases of intermittent apnea or hypopnea during sleep and can be differentiated into central sleep apnea (CSA) and obstructive sleep apnea (OSA) [7,8]. The apnea-hypopnea index (AHI), that indicates the average number of apneas and hypopneas per hour of sleep, is one of the parameters that represent the severity of SDB. SDB is

\* Corresponding author. Department of Internal Medicine II, University Medical Center Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053, Regensburg, Germany. Fax: +49 941 944 7282.

E-mail address: [Christoph.Fisser@ukr.de](mailto:Christoph.Fisser@ukr.de) (C. Fisser).

<sup>1</sup> Contributed equally.

**Abbreviations**

AHI	Apnea-hypopnea index
ANOVA	Analysis of Variance
BPM	Beats per minute
BMI	Body-mass-index
CABG	Coronary artery bypass graft surgery
CI	Confidence interval
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CSA	Central sleep apnea
ECG	Electrocardiography
LSD	Least significant difference

MI	Myocardial infarction
NT-proBNP	N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide
OSA	Obstructive sleep apnea
PCI	Percutaneous coronary intervention
SCD	Sudden cardiac death
SD	Standard deviation
SDB	Sleep-disordered breathing
STEMI	ST elevation myocardial infarction
TpTe	T-peak-to-end-interval
TSH	Thyroid-stimulating hormone
LV	Left ventricular

characterized by intermittent hypoxia and is associated with repetitive arousals from sleep, activation of the sympathetic nervous system and development of oxidative stress. In contrast to CSA, OSA is marked by negative intrathoracic pressure swings that increase ventricular transmural pressure. These changes contribute to myocardial remodeling [9].

After CABG, SDB is associated with an increased risk of major adverse cardiac events, such as death or acute myocardial infarction [6]. Furthermore, SDB is also linked with supraventricular arrhythmias such as atrial fibrillation after CABG [10].

The genesis of ventricular arrhythmias is closely linked to disturbed cardiac repolarization that can be measured by surface electrocardiogram (ECG). Disturbed cardiac repolarization is represented by an elongated interval from the peak of the T wave to the end of the T wave (TpTe), by prolonged QTc, and by a prolonged TpTe/QT ratio [11–13]. QTc interval prolongation before CABG predicts postoperative mortality [14]. Patients with SDB but without cardiac disease show longer TpTe and QTc intervals and a higher TpTe/QT ratio, if SDB is not treated or therapy is discontinued [15]. Thus, patients with SDB are considered to have a higher risk of developing ventricular arrhythmias [16]; however, this topic has not yet been investigated in patients undergoing cardiac surgery. Therefore, our study evaluated cardiac repolarization parameters in patients with and without SDB who underwent CABG.

## 2. Methods

### 2.1. Study population

Between October 2014 and March 2015, 103 patients undergoing elective CABG at the Department of Cardiac and Thoracic Surgery at the University Medical Center Regensburg in Germany were tested for SDB the night before CABG surgery. Patients ( $n = 3$ ) with a history of SDB were excluded from the present study. 100 patients were stratified by the presence and type of SDB (Fig. 1).

### 2.2. Study design

Variables such as demographics, common comorbidities, cardiac catheterization results, and medication were systemically assessed retrospectively by means of clinical patient records. Perioperative data were collected from the surgical and anesthetic protocols of the patients. Moreover, all diagnostic pre- and postoperatively conducted tests, including echocardiograms, ECG recordings, chest X-rays, as well as laboratory data were taken into account.

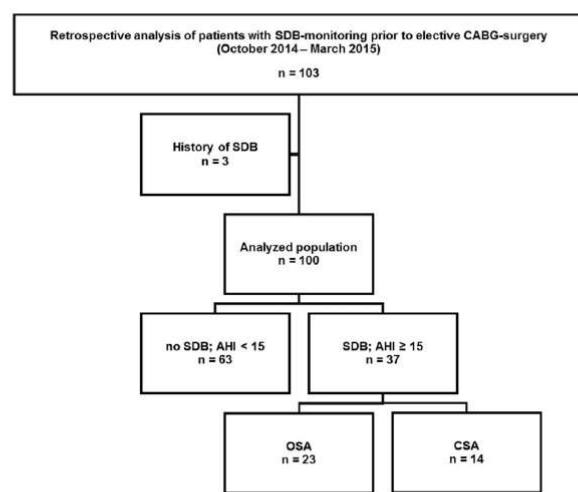


Fig. 1. Flow chart of patient selection. SDB, sleep-disordered breathing; CABG, coronary artery bypass grafting; AHI, apnea-hypopnea index; OSA, obstructive sleep apnea; CSA, central sleep apnea.

This retrospective analysis was reviewed and approved by the Ethics Committee of the University of Göttingen (no. 14/09/11).

### 2.3. Assessment of SDB

To assess the presence and severity of SDB, polygraphy was conducted the night before CABG surgery using an ApneaLink™ PG system (ResMed Inc., Martinsried, Germany) validated for monitoring SDB in several studies [17–20]. The ApneaLink™ PG system with three sensors (effort, flow, and oximetry) provides thoracic effort, nasal flow, and oxygen saturation. AHI, oxygen desaturation index, minimum, and mean oxygen saturation, and nocturnal heart rate were recorded. Apnea was defined as a decrease in airflow by  $\geq 90\%$  versus baseline for  $\geq 10$  s. Hypopnea was defined as a decrease in airflow by  $\geq 30\%$  versus baseline for  $\geq 10$  s associated with a  $\geq 4\%$  decrease in oxygen saturation. In contrast to OSA, apneas were classified as CSA if a decrease in airflow coincided with absence of thoracic movements. Patients with SDB were divided into a CSA group with  $\geq 50\%$  CSA of all apneas and into an OSA group with  $< 50\%$  CSA of all apneas. The participants were instructed about the use of the device by trained study personnel. Studies have



proven that the ApneaLink system has a sensitivity of 73–94% and a specificity of 85–95% using an AHI cut-off value of 15/h compared to the gold standard of polysomnography [17,20,21].

#### 2.4. ECG measurement

In accordance with current clinical standards, 12-lead ECGs were recorded before CABG, during the first 24 h after CABG, and more than 24 h after CABG. Preoperative ECGs were acquired at a median of one day before CABG (minimum: one day, maximum: 17 days). Postoperative ECGs more than 24 h after CABG were acquired at a median of seven days after CABG (minimum: one day, maximum: 31 days). In none of the 100 patients all ECG-recordings were excluded (for instance due to T-waves lower than 0.1 mV or blurred recordings); at least one recording was used for each patient.

The ECG intervals were measured manually as published previously [22] using analysis software (DatInF Measure 2.1d, DatInF GmbH Tübingen, Germany). TpTe, QT, and RR intervals were measured in three consecutive heart beats in one lead. The preferential lead for measurement was V5 followed by V4, V6, II, I, III, and V3. This selection was based on previous studies showing difficulties in measurements in lead V1 and V2 by augmented quantity of T wave morphology and with the possible consequence of longer or shorter TpTe times [23,24]. TpTe was measured using the 'tail method' that implies that the end of the T wave is the point where the T wave crosses the isoelectric line [22]. QT interval was defined as the time of the earliest onset of the Q peak to the end of the T wave. Calculation of the arithmetic mean was based on the three consecutive measurements of one lead. TpTe and QT were corrected for heart rate by using the formula developed by Bazett (TpTc, QTc). The TpTe/QT ratio was calculated as the ratio of TpTe and the corresponding QT in that lead.

To bring research findings and clinical practice closer together, the variables were additionally converted into binary forms. TpTe above 100 ms, QTc above 450 ms for men and above 460 for women, and a TpTe/QT ratio above 0.29 were classified as prolonged. Reference values were set in accordance with previous studies on patients with a high risk of developing ventricular arrhythmias [24–26].

#### 2.5. Statistical analysis

Descriptive data are expressed as means  $\pm$  standard deviation (SD) or as numbers and percentages of each category unless otherwise indicated. The groups of patients with and without SDB were compared using the Student's *t*-test for continuous variables and the Chi-square test for categorical variables. Differences between patients with CSA, OSA, or without SDB were compared using an Analysis of Variance (ANOVA) for continuous variables, the Kruskal–Wallis Test for ordinal and skewed variables, and the Chi-square test or the Fisher's Exact test for nominal variables. If equality of variances could not be assumed, a Welch's ANOVA-analysis was conducted. Least significant difference (LSD) correction was used for post hoc pairwise comparisons. Simple linear regression models were carried out to identify possible risk factors with an independent effect on the length of cardiac repolarization parameters. Clinically important factors and covariates conferring  $\geq 10\%$  change in the  $\beta$ -coefficient of the association of interest were entered into a multivariable analysis. SPSS 23.0 software (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) was used for statistical analyses. A two-sided *p*-value of  $<0.05$  was considered statistically significant.

### 3. Results

#### 3.1. Patient characteristics

Patient characteristics stratified according to the type of SDB are presented in Table 1. Patients with OSA were older and had a higher body-mass-index (BMI) than the group without SDB. The CSA group consisted of less women than the group without SDB. Patients with OSA were more often diagnosed with heart failure that was reflected by lower left ventricular ejection fraction than in the group without SDB. Patients with CSA and patients with OSA had higher median N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide (NT-proBNP) values than the group without SDB, and patients with OSA had higher median NT-proBNP values than the group with CSA. Moreover, patients with OSA were more likely to have diabetes mellitus than the group without SDB and the group with CSA. The remaining comorbidities and potential modulators of ventricular arrhythmias were equally distributed (Table 1).

#### 3.2. Nocturnal respiratory characteristics

Of the 100 patients included in the analysis, 37% were diagnosed with SDB. CSA was present in 14% and OSA in 23% of patients. By definition, the AHI was higher in patients with CSA and OSA than in the group without SDB. Mean oxygen saturation levels were lower in patients with OSA, and the mean nocturnal heart rate was higher than in the group without SDB (Table 2).

#### 3.3. Cardiac repolarization

Cardiac repolarization parameters stratified according to the presence of SDB are shown in Fig. 2 and Fig. 3. Before CABG, TpTe, and QTc intervals and the TpTe/QT ratio were prolonged in patients with SDB compared to those without SDB (TpTe: no SDB: 85 vs. SDB: 98 ms,  $p = 0.002$ ; QTc: no SDB: 421 vs. SDB: 455,  $p < 0.001$ ; TpTe/QT ratio: no SDB: 0.21 vs. SDB: 0.23,  $p = 0.014$ ) (Fig. 2). The risk of prolonged cardiac repolarization parameters beyond the above-named reference values was also evaluated. Before CABG, the group of patients with SDB showed more often prolonged TpTe and QTc intervals, and TpTe/QT ratio than the group without SDB (Fig. 3).

Cardiac repolarization parameters stratified according to the type of SDB are shown in Table 3. The TpTe interval before CABG was prolonged in patients with CSA and OSA compared to those without SDB. The QTc interval before CABG was prolonged in patients with OSA compared to patients without SDB. The TpTe/QT ratio before CABG was higher in patients with CSA than in patients without SDB. The comparison of patients with CSA and OSA did not yield any significant differences in TpTe and QTc intervals and the TpTe/QT ratio. However, the QTc interval was more often prolonged in patients with OSA than in patients with CSA (Table 3). Univariable linear regression analysis identified the presence of SDB as a significant independent variable for prolonged TpTe and QTc intervals and the TpTe/QT ratio (Table e1). Mean time with oxygen saturation below 90% was not associated with the TpTe interval, QTc interval, or TpTe/QT ratio before CABG, during the first 24 h after CABG, and more than 24 h after CABG. Multivariable linear regression showed that the association of SDB with disturbed cardiac repolarization parameters was independent of known risk factors for cardiac arrhythmias, such as age, sex, BMI, levels of NT-proBNP, and heart failure. The association was also independent of potential confounders such as creatinine levels and nocturnal heart rate (Table 4). During the postoperative phase, cardiac repolarization parameters



**Table 1**  
Patient characteristics.

	no SDB	CSA	OSA	p-value
n (%)	63 (63)	14 (14)	23 (23)	
Age (years)	66 ± 10	69 ± 9	72 ± 7**	<b>0.046</b>
Sex (male), n (%)	49 (78)	14 (100)	21 (91)	0.067
Body-mass-index (kg/m <sup>2</sup> )	28.0 ± 4.0	29.4 ± 4.0	30.3 ± 4.6**	0.066
Comorbidities before CABG				
Heart failure, n (%)	30 (48)	10 (71)	19 (86)**	<b>0.004</b>
LV ejection fraction (%)	55 ± 12	40 ± 6	42 ± 17**	<b>0.005</b>
NT-proBNP (pg/ml) <sup>a</sup>	439 (140; 987)	585 (112; 1119)*	1525 (734; 4059)***	<b>0.003</b>
Atrial fibrillation, n (%)	9 (14)	4 (29)	7 (30)	0.174
Previous MI, n (%)	21 (34)	8 (57)	6 (27)	0.167
Previous PCI, n (%)	18 (29)	6 (46)	4 (17)	0.184
Previous stroke, n (%)	13 (21)	6 (43)	5 (22)	0.203
Hypertension, n (%)	56 (89)	14 (100)	21 (91)	0.421
Diabetes mellitus, n (%)	15 (24)	3 (21)	13 (57)***	<b>0.012</b>
Hyperlipoproteinemia, n (%)	37 (59)	10 (71)	13 (57)	0.787
Smokers or ex-smokers, n (%)	41 (70)	9 (69)	13 (59)	0.664
COPD, n (%)	7 (15)	1 (8)	2 (10)	0.728
Potassium (mmol/l)	4.2 ± 0.4	4.1 ± 0.3	4.0 ± 0.5	0.379
TSH (mU/ml)	1.6 ± 1.3	1.3 ± 0.9	1.6 ± 0.9	0.863
Medication before CABG				
Beta blockers, n (%)	47 (75)	13 (93)	16 (73)	0.301
Calcium channel blockers, n (%)	15 (24)	7 (50)	6 (27)	0.143
Digitalis, n (%)	1 (2)	0 (0)	2 (9)	0.163
Perioperative data				
CABG and valve replacement, n (%)	10 (16)	2 (14)	6 (26)	0.511
Bypass time (min) <sup>a</sup>	88 (65; 120)	80 (68; 112)	105 (76; 117)	0.363
Number of grafts conducted	2.6 ± 1.0	2.6 ± 0.8	2.5 ± 1.1	0.948

Data are expressed as n (%), or mean ± standard deviation, unless stated otherwise; SDB, sleep-disordered breathing; CSA, central sleep apnea; OSA, obstructive sleep apnea; CABG, coronary artery bypass grafting; LV, left ventricular; NT-proBNP, N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; TSH, thyroid-stimulating hormone.

\* P-value CSA vs. no SDB <0.05; \*\* P-value OSA vs. no SDB <0.05, \*\*\* P-value CSA vs. OSA <0.05.

Bold values showed significance (p < 0.05).

<sup>a</sup> Data are expressed as median (25. percentile; 75. percentile).

**Table 2**  
Nocturnal respiratory characteristics.

	no SDB	CSA	OSA	p-value
n (%)	63 (63)	14 (14)	23 (23)	
Apnea-hypopnea index (/hour) <sup>a</sup>	6 (4; 9)	27 (21; 39)*	22 (19; 26)**	<b>&lt;0.001</b>
Obstructive apnea index (/hour) <sup>a</sup>	1 (0; 2)	3 (1; 6)*	9 (4; 12)***	<b>&lt;0.001</b>
Cheyne-stokes respiration (%)	1.7 ± 6.0	16.4 ± 15.6*	6.3 ± 15.0***	<b>&lt;0.001</b>
Minimum SpO <sub>2</sub> (%) <sup>a</sup>	81 (78; 83)	78 (74; 81)*	78 (69; 81)**	<b>0.017</b>
Mean SpO <sub>2</sub> (%) <sup>a</sup>	93 (92; 94)	93 (92; 94)	91 (90; 93)***	<b>0.007</b>
Nocturnal heart rate (bpm)	62 ± 8	65 ± 10	71 ± 14**	<b>0.002</b>

Data are expressed as n (%), or mean ± standard deviation, unless stated otherwise; SDB, sleep-disordered breathing; CSA, central sleep apnea; OSA, obstructive sleep apnea; bpm, beats per minute.

\* P-value CSA vs. no SDB <0.05; \*\* P-value OSA vs. no SDB <0.05, \*\*\* P-value CSA vs. OSA <0.05.

Bold values showed significance (p < 0.05).

<sup>a</sup> Data are expressed as median (25. percentile; 75. percentile).

did not differ between the groups, during the first 24 h after CABG, or more than 24 h after CABG (Table e2).

#### 4. Discussion

This study provides new insights into the association of SDB with abnormal cardiac repolarization in patients with CABG surgery. First, before CABG, patients with SDB had significantly longer TpTe and QTc intervals, and a higher TpTe/QT ratio than those without SDB. In the SDB group, the proportion of patients with a prolonged TpTe interval, and QTc interval, and a prolonged TpTe/QT ratio was significantly larger than the proportion of patients without SDB. The effects of SDB were independent of known risk factors for cardiac arrhythmias, such as age, sex, BMI, NT-proBNP, and heart failure.

Second, further insights were provided by the differentiation of SDB into CSA and OSA. Both sleeping disorders were significantly

associated with longer TpTe and QTc intervals and/or a higher TpTe/QT ratio.

Third, after CABG, differences in cardiac repolarization could not be detected anymore.

In the current analysis, cardiac repolarization parameters such as TpTe and QTc intervals and the TpTe/QT ratio were significantly prolonged before CABG. These parameters were increased in patients with SDB compared to those without, independent of known risk factors for cardiac arrhythmias. Several other studies have shown an association of preoperatively prolonged TpTe [24] and QTc intervals [14] and the TpTe/QT ratio [26] with increased overall mortality after revascularization procedures [percutaneous coronary intervention (PCI) or CABG]. Wranicz et al. [27] showed that, in contrast to PCI treatment, CABG treatment may cause even greater disturbances in cardiac repolarization parameters in patients without SDB. These changes are considered a result of perioperative cardiac injury and heart denervation due to CABG [27].

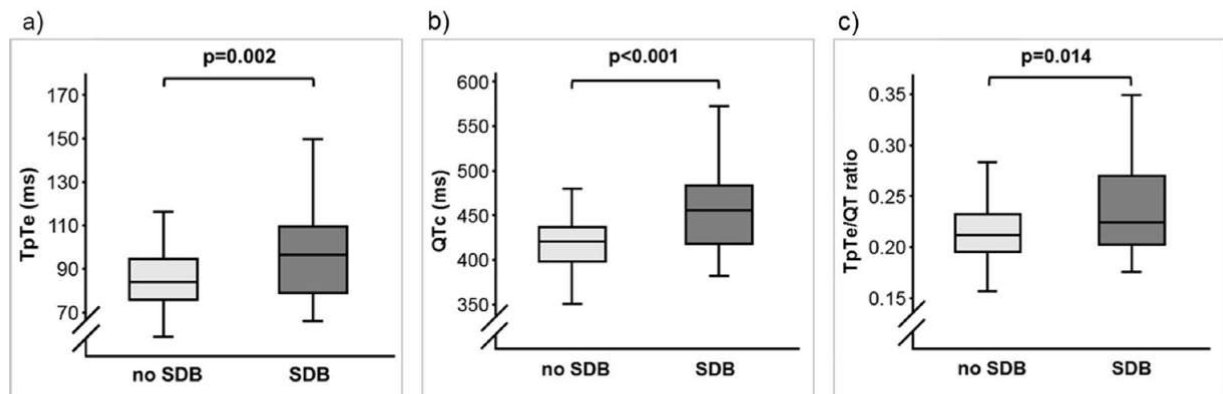


Fig. 2. Cardiac repolarization parameters before coronary artery bypass graft surgery (CABG) according to the presence of sleep-disordered breathing (SDB). Association of the presence of SDB before CABG and a) T-peak-to-end-interval (TpTe) b) QTc interval; c) TpTe/QT ratio; Data are expressed as mean, minimum, maximum, 25. percentile, and 75. percentile.

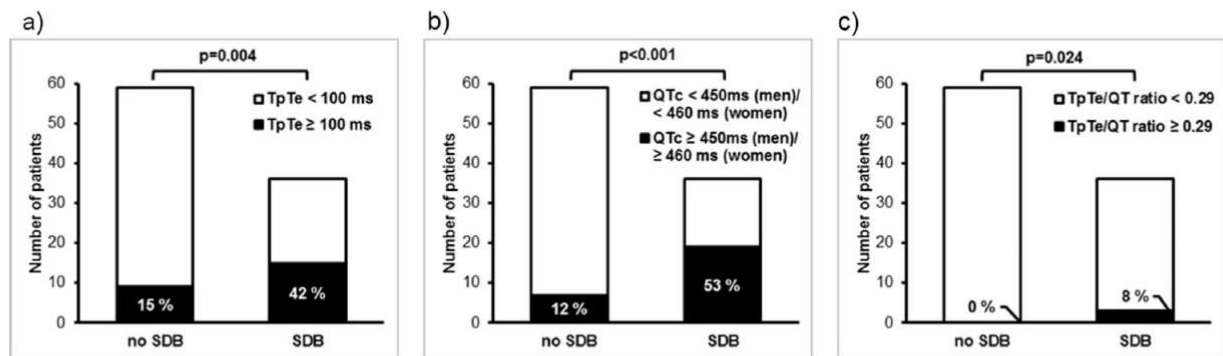


Fig. 3. Prolongation of cardiac repolarization parameters before coronary artery bypass graft surgery (CABG) according to the presence of sleep-disordered breathing (SDB). Association of the presence of SDB before CABG and a) prolongation of T-peak-to-end-interval (TpTe) [24]; b) prolongation of QTc interval [25]; c) prolongation of TpTe/QT ratio [26]; data are expressed as n (%).

**Table 3**  
Cardiac repolarization parameters before coronary artery bypass graft surgery according to the type of sleep-disordered breathing.

	no SDB	CSA	OSA	Overall p-value	p-value no SDB vs. CSA	p-value no SDB vs. OSA	p-value CSA vs. OSA
n (%)	59 (62)	14 (15)	22 (23)				
Heart rate (bpm)	69 ± 14	71 ± 18	74 ± 14	0.401			
TpTe (ms)	85 ± 14	100 ± 26	97 ± 19	<b>0.013<sup>b</sup></b>	<b>0.010</b>	<b>0.021</b>	1.000
TpTe ≥ 100 ms, n (%)	9 (15)	7 (50)	8 (36)	<b>0.011</b>	<b>0.005</b>	0.063	0.655
QTc (ms)	421 ± 32	444 ± 54	462 ± 36	<b>&lt;0.001</b>	0.099	<b>&lt;0.001</b>	0.489
QTc ≥ 450/460 ms, n (%) <sup>a</sup>	7 (12)	3 (21)	16 (73)	<b>&lt;0.001</b>	0.349	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.003</b>
TpTe/QT ratio	0.21 ± 0.03	0.24 ± 0.04	0.23 ± 0.05	<b>0.045<sup>b</sup></b>	<b>0.039</b>	0.156	1.000
TpTe/QT ratio ≥ 0.29, n (%)	0 (0)	1 (7)	2 (9)	0.075	<b>0.039</b>	0.071	1.000

Data are expressed as n (%) or mean ± standard deviation; SDB, sleep-disordered breathing; CSA, central sleep apnea; OSA, obstructive sleep apnea; bpm, beats per minute; T-peak-to-end-interval, TpTe.

Bold values showed significance ( $p < 0.05$ ).

<sup>a</sup> QTc ≥ 450 ms in men/QTc ≥ 460 ms in women.

<sup>b</sup> Welch-Test.

In patients with CABG, only prolonged QTc intervals have been examined so far [14,27]. After ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and PCI treatment, patients with SDB showed prolonged TpTe intervals compared to patients without SDB [22]. In contrast, the current analysis could additionally show prolonged repolarization in form of TpTe and QTc intervals and TpTe/QT ratio in patients with SDB after CABG.

In patients with SDB, the percentage of prolonged TpTe intervals and QTc intervals and a prolonged TpTe/QT ratio was

significantly increased compared to that of patients without SDB. Cut-off values were set according to the literature [24–26], which is in concordance with previous reports in patients with SDB after STEMI [22].

In the current study, the SDB group was further stratified into patients with CSA and patients with OSA. This differentiation has never been made in previous studies on SDB and cardiac repolarization parameters in patients with or without cardiac disease. Most of the evidence on the association between SDB and prolonged



**Table 4**

Cardiac repolarization parameters before coronary artery bypass graft surgery according to the presence of sleep-disordered breathing: linear regression models.

Dependent	Independent	Adjusted for age, sex, BMI		Adjusted <sup>a</sup>		Adjusted <sup>b</sup>	
		B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value
TpTe	SDB	14.16 (6.37–21.95)	<b>&lt;0.001</b>	15.95 (7.58–24.33)	<b>&lt;0.001</b>	18.57 (9.90–27.23)	<b>&lt;0.001</b>
QTc	SDB	33.49 (16.43–50.54)	<b>&lt;0.001</b>	27.19 (9.29–45.10)	<b>0.003</b>	24.34 (6.16–42.53)	<b>0.009</b>
TpTe/QT ratio	SDB	2.49 (0.92–4.06) <sup>c</sup>	<b>0.002</b>	2.91 (1.22–4.60) <sup>c</sup>	<b>&lt;0.001</b>	2.77 (0.97–4.56) <sup>c</sup>	<b>0.003</b>

BMI, body-mass-index; SDB, sleep-disordered breathing; B, regression coefficient; CI, confidence interval; T-peak-to-end-interval, TpTe.

Bold values showed significance ( $p < 0.05$ ).<sup>a</sup> Adjusted for age, sex, body-mass-index, N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide, heart failure.<sup>b</sup> Adjusted for age, sex, body-mass-index, N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide, heart failure, Creatinine, nocturnal heart rate.<sup>c</sup> Per 0.01 units.

cardiac repolarization parameters originates from studies of patients without overt cardiac disease and is therefore limited to OSA [15,28]. Rossi et al. [15] showed that CPAP withdrawal for two weeks compared to continued therapeutic CPAP is associated with prolonged TpTe, TpTc, and QTc intervals, and a prolonged TpTe/QT ratio. In contrast to the current study, patients with Cheyne-Stokes breathing were excluded [15,28].

In patients with CSA and OSA, the TpTe interval before CABG was significantly prolonged in comparison to patients without SDB. In patients with OSA but not in patients with CSA, the QTc interval before CABG was significantly prolonged compared to patients without SDB. In patients with CSA but not in patients with OSA, the TpTe/QT ratio before CABG was significantly prolonged compared to patients without SDB. Thus, our findings suggest that CSA before CABG is associated with a disproportionately prolonged TpTe interval, which represents the transmural dispersion of repolarization [11]. OSA is rather related to the prolongation of the QTc interval, which represents the total duration of myocardial repolarization. Therefore, both CSA, and OSA are suggested to heighten the risk of malignant ventricular arrhythmias in patients with CABG. The differentiation between CSA and OSA seems reasonable, because CSA frequently occurs in patients with heart failure and is associated with severe cardiac disease [29,30]. Several mechanisms have been considered to explain the association between SDB and cardiac arrhythmias. Intermittent hypoxia is supposed to heighten the risk of arrhythmia by increasing sympathetic nervous system activity and oxidative stress [9,31]. Recurrent arousals are supposed to cause coronary vasoconstriction and acute rises in heart rate and blood pressure [9,32]. Increased intrathoracic pressure is assumed to stretch cardiac walls and intrathoracic vessels, therefore leading to myocardial remodeling [9].

Similar to several other studies [14,22,24,27,33], the current study investigated the temporal development of cardiac repolarization parameters before and after coronary revascularization procedures. In the current study, cardiac repolarization parameters did not differ between the groups during the first 24 h after CABG (Table e2). In comparison to the cardiac repolarization parameters before CABG, some were even more prolonged within the first 24 h after CABG. This prolongation after intervention is known from other studies in patients after STEMI and PCI treatment [22,24] and in patients after CABG [27]. Based on the improvement of myocardial ischemia through cardiac revascularization procedures (PCI or CABG), prolonged cardiac repolarization parameters are assumed to dissolve after the intervention. Myocardial ischemia may lead to prolonged action potential duration, representing a temporary arrhythmogenic substrate [24,34]. Myocardial ischemia, in particular at the border zone, is at least partly resolved through revascularization, either in form of PCI or CABG. Therefore, the arrhythmogenic substrate is eliminated, and the cardiac repolarization parameters may not be significantly prolonged anymore.

However, these effects do not take place immediately [27,33]. Moreover, in the current study, cardiac repolarization parameters did not differ between the groups in the ECG recordings taken more than 24 h after CABG (Table e2). The CABG procedure itself may induce changes of cardiac repolarization [35] and thus may mask the possible differences between the group of patients with and without SDB after surgery. Another reason for the lack of difference of cardiac repolarization between the SDB and no SDB groups more than 24 h after CABG might be that cardiac surgery might change the severity of SDB due to a change in the severity of heart failure.

Findings have to be interpreted in the light of the following limitations: No long-term follow-up ECGs were recorded, to assess possible differences in cardiac repolarization, when the potential direct influence of the CABG procedure might be less pronounced than in the early operative phase. The severity and type of SDB was not reassessed after the CABG procedure.

In this retrospective observational analysis without intervention patients were stratified in patients with SDB and in those without SDB. Thus, similar to previous observations patients with SDB suffer from more comorbidities [36,37]. To correct for potential confounders, we performed multivariate analysis, but we could not account for potential differences between groups that were not systematically assessed (eg left ventricular ejection fraction). For assessment of the severity of heart failure NTproBNP levels was available in the vast majority of patients. Nevertheless, the retrospective study design could not establish a causal relation between SDB and disturbed cardiac depolarization but describes an association.

The strengths of this study include the differentiation between CSA and OSA and the manual ECG analysis at three different times. Further insights will be provided by the prospective CONSIDER-AF study (NCT02877745) which is currently recruiting patients.

## 5. Conclusion

Independent of known risk factors for cardiac arrhythmias, SDB is significantly associated with abnormal cardiac repolarization parameters before CABG. Data suggest that SDB may contribute to an increased risk of developing ventricular arrhythmias after CABG.

## Acknowledgements

The authors thank Astrid Brandl-Novak, Astrid Braune, Ruth Luigart, and Katja Ziczinski for excellent assistance.

## Author contributions

Michael Arzt and Christoph Fisser were responsible for the conception, hypotheses delineation, and the design of the study as well as for the acquisition of funding, data acquisition, the analysis,



and interpretation of such information, writing the article, and its revision prior to submission. Christina Schmidleitner and Christoph Fisser were responsible for drafting the manuscript and were involved in the acquisition of the data, the analysis, and interpretation of such information, and the critical revision of the article prior to submission.

S. Ripfel, M. Tafelmaier, M. Fauser, T. Weizenegger, B. Flörchinger, D. Camboni, S. Wittmann, Florian Zeman, C. Schmid, and S. Wagner were involved in the acquisition of the data, the analysis, and interpretation of such information, and the critical revision of the article prior to submission. Lars S. Maier was involved in the interpretation of the data and the critical revision of the article prior to submission.

### Conflict of interest

Michael Arzt receives grant support from Resmed (Martinsried, Germany), Resmed Foundation (San Diego, California, USA), and Philips Respironics (Murrysville, PA, USA). Michael Arzt has previously received lecture fees from Philips Respironics (Murrysville, PA, USA), and Resmed (Martinsried, Germany). Christina Schmidleitner, Maria Tafelmaier, Sarah Ripfel, Miriam Fauser, Teresa Weizenegger, Bernhard Flörchinger, Daniele Camboni, Sigrid Wittmann, Florian Zeman, Christof Schmid, Lars Maier, Stefan Wagner, and Christoph Fisser have no conflicts of interest to disclose.

The ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest associated with this article can be viewed by clicking on the following link: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.12.007>.

### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.12.007>.

### References

- [1] Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, et al. Cardiac surgery in Germany during 2014: a report on behalf of the German society for thoracic and cardiovascular surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63(4):258–69. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1551676>.
- [2] Etzioni DA, Starnes VA. The epidemiology and economics of cardiothoracic surgery in the elderly. In: Katlic MR, editor. *Cardiothoracic surgery in the elderly*. New York: Springer New York; 2011. p. 5–24. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0892-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0892-6_2).
- [3] Mouws EMJP, Yaksh A, Knops P, et al. Early ventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass grafting surgery: is it a real burden? *J Cardiol* 2017;70(3):263–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.12.001>.
- [4] Peretto G, Durante A, Limite LR, et al. Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: incidence, risk factors, and therapeutic management. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:615987. <https://doi.org/10.1155/2014/615987>.
- [5] Amra B, Niknam N, Sadeghi MMM, et al. Obstructive sleep apnea and post-operative complications in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a need for preventive strategies. *Int J Prev Med* 2014;5(11):1446–51.
- [6] Uchoa CHG, Danzi-Soares NDJ, Nunes FS, et al. Impact of OSA on cardiovascular events after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2015;147(5):1352–60. <https://doi.org/10.1378/chest.14.2152>.
- [7] Riemann D, Baum E, Cohrs S, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen. *Somnologie* 2017;21(1):2–44. <https://doi.org/10.1007/s11818-016-0097-x>.
- [8] Mayer G, Arzt M, Braumann B, et al. German S3 guideline nonrestorative sleep/sleep disorders, chapter “Sleep-Related breathing disorders in adults,” short version. *Somnologie* 2017;1–12. <https://doi.org/10.1007/s11818-017-0136-2>.
- [9] Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J* 2013;41(6):1439–51. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128412>.
- [10] Qaddoura A, Kabali C, Drew D, et al. Obstructive sleep apnea as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2014;30(12):1516–22. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.10.014>.
- [11] Antzelevitch C. Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest* 2001;31(7):555–7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00849.x>.
- [12] Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008;41(6):567–74. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016>.
- [13] Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, et al. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011;22(5):660–70. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318225768b>.
- [14] Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, et al. Time course and prognostic implications of QT interval in patients with coronary artery disease undergoing coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23(6):645–9. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02244.x>.
- [15] Rossi VA, Stoewhas A-C, Camen G, et al. The effects of continuous positive airway pressure withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2012;33(17):2206–12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs073>.
- [16] Raghuram A, Clay R, Kumbam A, et al. A systematic review of the association between obstructive sleep apnea and ventricular arrhythmias. *J Clin Sleep Med* 2014;10(10):1155–60. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4126>.
- [17] Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, et al. Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in patients with stable chronic heart failure: the SchlafHF registry. *JACC Heart Fail* 2016;4(2):116–25. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.09.014>.
- [18] Chen H, Lowe AA, Bai Y, et al. Evaluation of a portable recording device (ApneaLink) for case selection of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2009;13(3):213–9. <https://doi.org/10.1007/s11325-008-0232-4>.
- [19] Erman MK, Stewart D, Einhorn D, et al. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med* 2007;3(4):387–92.
- [20] Stadler S, Zimmermann T, Franke F, et al. Association of sleep-disordered breathing with diabetes-associated kidney disease. *Ann Med* 2017;49(6):487–95. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1306100>.
- [21] Stuck BA, Weef HG. Die neue internationale classification of sleep disorders. *Somnologie* 2015;19(2):126–32. <https://doi.org/10.1007/s11818-015-0010-z>.
- [22] Fisser C, Marcinek A, Hetzenecker A, et al. Association of sleep-disordered breathing and disturbed cardiac repolarization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Sleep Med* 2017;33:61–7. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.01.007>.
- [23] Haarmark C, Graff C, Andersen MP, et al. Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population. *J Electrocardiol* 2010;43(1):31–9. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.08.001>.
- [24] Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2009;42(6):555–60. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.06.009>.
- [25] Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm* 2009;6(5):711–5. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.02.044>.
- [26] Zhao X, Xie Z, Chu Y, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2012;35(9):559–64. <https://doi.org/10.1002/clc.22022>.
- [27] Wranicz JK, Ruta J, Strzondala M, et al. QT interval duration in 24-hour Holter monitoring after different interventional treatment of coronary artery disease in patients after the myocardial infarction. *Med Sci Monit* 2000;6(1):100–2.
- [28] Schlatter C, Bratton DJ, Craig SE, et al. ECG risk markers for atrial fibrillation and sudden cardiac death in minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised trial. *BMJ Open* 2016;6(3):e010150. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010150>.
- [29] Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;373(12):1095–105. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506459>.
- [30] Priefert H-J, Hetzenecker A, Escourrou P, et al. Effects of adaptive servo-ventilation on ventricular arrhythmias in patients with stable congestive heart failure and sleep-disordered breathing. *Somnologie* 2017;21(S1):19–27. <https://doi.org/10.1007/s11818-016-0072-6>.
- [31] Cortelli P, Lombardi C, Montagna P, et al. Baroreflex modulation during sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Auton Neurosci* 2012;169(1):7–11. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.02.005>.
- [32] Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328(5):303–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199302043280502>.
- [33] Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UK, et al. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary

- angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):44–50.
- [34] Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest* 2005;115(9):2305–15. <https://doi.org/10.1172/JCI26381>.
- [35] Pires LA, Wagshal AB, Lancey R, et al. Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, management, and prognosis. *Am Heart J* 1995;129(4):799–808. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90332-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90332-1).
- [36] Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):19–25. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.2001008>.
- [37] Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9(3):251–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.08.003>.



## 7. Literaturverzeichnis

1. Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Cremer JT. Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63(4):258–69. doi:10.1055/s-0035-1551676
2. Etzioni DA, Starnes VA. The Epidemiology and Economics of Cardiothoracic Surgery in the Elderly. In: Katlic MR, editor. *Cardiothoracic surgery in the elderly*. New York: Springer; 2011. p. 5–24.
3. Schmidleitner C, Arzt M, Tafelmeier M, Ripfel S, Fauser M, Weizenegger T, Flörchinger B, Camboni D, Wittmann S, Zeman F, Schmid C, Maier LS, Wagner S, Fisser C. Sleep-disordered breathing is associated with disturbed cardiac repolarization in patients with a coronary artery bypass graft surgery. *Sleep Med*. 2018;42:13–20. doi:10.1016/j.sleep.2017.12.007
4. Amra B, Niknam N, Sadeghi MMM, Rabbani M, Fietze I, Penzel T. Obstructive sleep apnea and postoperative complications in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: A need for preventive strategies. *Int J Prev Med*. 2014;5(11):1446–51.
5. Uchôa CHG, Danzi-Soares NdJ, Nunes FS, Souza AAL de, Nerbass FB, Pedrosa RP, César LAM, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Impact of OSA on cardiovascular events after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2015;147(5):1352–60. doi:10.1378/chest.14-2152
6. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klose P, Langhorst J, Mayer G, Nissen C, Pollmächer T, Rabstein S, Schlarb A, Sitter H, Weeß H-G, Wetter T, Spiegelhalder K. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie*. 2017;21(1):2–44. doi:10.1007/s11818-016-0097-x
7. Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Frohnhofen H, Galetke W, Maurer JT, Orth M, Penzel T, Pistner H, Randerath W, Rösslein M, Sitter H, Stuck BA. German S3 Guideline Nonrestorative Sleep/Sleep Disorders, chapter "Sleep-Related Breathing Disorders in Adults," short version: German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM). *Somnologie*. 2017;21(4):290–301. doi:10.1007/s11818-017-0136-2
8. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1439–51. doi:10.1183/09031936.00128412
9. Qaddoura A, Kabali C, Drew D, van Oosten EM, Michael KA, Redfearn DP, Simpson CS, Baranchuk A. Obstructive sleep apnea as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2014;30(12):1516–22. doi:10.1016/j.cjca.2014.10.014
10. Antzelevitch C. Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(7):555–7. doi:10.1046/j.1365-2362.2001.00849.x

11. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E. Electrocardiographic QT interval and mortality: A meta-analysis. *Epidemiology*. 2011;22(5):660–70. doi:10.1097/EDE.0b013e318225768b
12. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, Yan G-X. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):567–74. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016
13. Rossi VA, Stoewhas A-C, Camen G, Steffel J, Bloch KE, Stradling JR, Kohler M. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: Data from a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2206–12. doi:10.1093/eurheartj/ehs073
14. Raghuram A, Clay R, Kumbam A, Tereshchenko LG, Khan A. A systematic review of the association between obstructive sleep apnea and ventricular arrhythmias. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(10):1155–60. doi:10.5664/jcsm.4126
15. Fisser C, Marcinek A, Hetzenecker A, Debl K, Luchner A, Sterz U, Priefert J, Zeman F, Kohler M, Maier LS, Buchner S, Arzt M. Association of sleep-disordered breathing and disturbed cardiac repolarization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Sleep Med*. 2017;3361–7. doi:10.1016/j.sleep.2017.01.007
16. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, Pedersen SH, Graff C, Andersen MP, Toft E, Wang F, Struijk JJ, Kanters JK. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2009;42(6):555–60. doi:10.1016/j.jelectrocard.2009.06.009
17. Viskin S. The QT interval: Too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):711–5. doi:10.1016/j.hrthm.2009.02.044
18. Zhao X, Xie Z, Chu Y, Yang L, Xu W, Yang X, Liu X, Tian L. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2012;35(9):559–64. doi:10.1002/clc.22022
19. Mouws EMJP, Yaksh A, Knops P, Kik C, Boersma E, Bogers AJJC, Groot NMS de. Early ventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass grafting surgery: Is it a real burden? *J Cardiol*. 2017;70(3):263–70. doi:10.1016/j.jjcc.2016.12.001
20. Peretto G, Durante A, Limite LR, Cianflone D. Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: Incidence, risk factors, and therapeutic management. *Cardiol Res Pract*. 2014;615987. doi:10.1155/2014/615987
21. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Matsubayashi K, Horie M. Time course and prognostic implications of QT interval in patients with coronary artery disease undergoing coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(6):645–9. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02244.x
22. Wranicz JK, Ruta J, Strzodała M, Kośmider M, Bolińska H, Zasłonka J. QT interval duration in 24-hour Holter monitoring after different interventional

- treatment of coronary artery disease in patients after the myocardial infarction. *Med Sci Monit.* 2000;6(1):100–2.
23. Schlatzer C, Bratton DJ, Craig SE, Kohler M, Stradling JR. ECG risk markers for atrial fibrillation and sudden cardiac death in minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: The MOSAIC randomised trial. *BMJ Open.* 2016;6(3):e010150. doi:10.1136/bmjopen-2015-010150
  24. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho M-P, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1095–105. doi:10.1056/NEJMoa1506459
  25. Priefert H-J, Hetzenecker A, Escourrou P, Luigart R, Series F, Lewis K, Benjamin A, Birner C, Pfeifer M, Arzt M. Effects of adaptive servo-ventilation on ventricular arrhythmias in patients with stable congestive heart failure and sleep-disordered breathing. *Somnologie.* 2017;21(S1):19–27. doi:10.1007/s11818-016-0072-6
  26. Cortelli P, Lombardi C, Montagna P, Parati G. Baroreflex modulation during sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Auton Neurosci.* 2012;169(1):7–11. doi:10.1016/j.autneu.2012.02.005
  27. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993;328(5):303–7. doi:10.1056/NEJM199302043280502
  28. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UKH, Bode F, Katus HA, Richardt G. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001;37(1):44–50. doi:10.1016/S0735-1097(00)01061-5
  29. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest.* 2005;115(9):2305–15. doi:10.1172/JCI26381
  30. Pires LA, Wagshal AB, Lancey R, Huang SKS. Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: Epidemiology, management, and prognosis. *American Heart Journal.* 1995;129(4):799–808. doi:10.1016/0002-8703(95)90332-1
  31. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):19–25. doi:10.1164/ajrccm.163.1.2001008
  32. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(3):251–7. doi:10.1016/j.ejheart.2006.08.003

## **Danksagung**

Mein Dank gilt allen an dieser Arbeit beteiligten Personen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Michael Arzt und bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Christoph Fisser für die ausgezeichnete Betreuung, für Ihr hohes Engagement und für das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Schlaflabors und der beteiligten Kliniken herzlich bedanken.

Zuletzt danke ich meiner Familie, die mich durch mein gesamtes Studium hindurch begleitet und unterstützt hat, insbesondere meinem Vater und meinem Freund Matthias, die mir immer zur Seite standen.